

*Aus der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Prof. Dr. R. Duesberg*

**Beitrag zur Klinik
des primären Hyperparathyreoidismus
mit Bericht
über drei kasuistische Beobachtungen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
ULLA HAHN
aus Idar-Oberstein

Mainz
1965

Dekan: Prof. Dr. G. KORTING
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. S. HÄNZE
Korreferent: Prof. Dr. R. DUESBERG



Herrn Privat-Dozenten Dr. med. S. HÄNZE möchte ich an dieser Stelle sehr herzlich für die Überlassung des Themas und seine wertvolle Unterstützung danken.

Herrn Dr. med. H. SCHOTT danke ich herzlich für die sorgfältige fotografische Wiedergabe der histologischen Präparate.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung: Definition und kurzer geschichtlicher Überblick	I
Das Parathormon, Eigenschaften und Wirkungsweise	3
Kasuistik	4
Fall 1: Renale Form	4
Fall 2: Renal-ossäre Mischform.	8
Fall 3: Rein ossäre Form	11
Diskussion	16
Zusammenfassung	24
Literaturverzeichnis.	25

Einleitung

Der primäre Hyperparathyreoidismus besteht in einer gesteigerten Produktion und Sezernierung von Parathormon durch die Epithelkörperchen, die keinem vermehrten Bedarf des Organismus entspricht und völlig autonom verläuft. Im Gegensatz dazu liegt beim sekundären Hyperparathyreoidismus eine reaktive Mehrproduktion von Parathormon vor, die dazu dient, den erniedrigten Serumcalciumspiegel zu heben oder den erhöhten Serumphosphorspiegel zu senken.

Die Geschichte des Hyperparathyreoidismus begann 1880 mit der Entdeckung der 4 hinter der Schilddrüse gelegenen Epithelzellhäufchen durch den norwegischen Arzt SANDSTRÖM (1). Er sah diese Zellen als embryonale Reste der Thyreoidea an und gab ihnen deshalb den Namen «Parathyreoideae». 1895 gelang es KOHN (1, 2), die Anatomie der Parathyreoideae zu klären. Er bewies, daß sie unabhängig von der Schilddrüse sind und prägte den Namen «Epithelkörperchen». Im Jahr 1900 exstirpierten VASALE und GENERALLI (3) bei Hunden die 4 Epithelkörperchen und erzeugten dadurch eine schwere Tetanie, deren Ursache sie jedoch fälschlicherweise auf die Wirkung eines Toxins, die sich erst nach Entfernung der Nebenschilddrüsen entfalten könnte, zurückführten. 1908 konnten MCCALLUM und VOEGTLIN (2, 3) nachweisen, daß nach Parathyreoidektomie der Calciumspiegel im Serum erheblich absinkt. Die Gewinnung eines hochwirksamen Extraktes der Parathyreoidea gelang als ersten HANSON (1923) und COLLIP (1925) (1, 2, 3).

Die Erforschung der Epithelkörperchentumoren und deren Auswirkung auf den menschlichen Organismus begann 1903 mit ASKANAZY (4). Er vermutete als erster einen pathogenetischen Zusammenhang zwischen Tumoren der Parathyreoidea und Skeletterkrankungen, die 1891 von VON RECKLINGHAUSEN (1, 2, 3, 5) als Ostitis fibrosa generalisata cystica beschrieben worden waren. Im Gegensatz zu ASKANAZY vertrat ERDHEIM (1907) (2, 6) die Ansicht, daß tumoröse Veränderungen der Epithelkörperchen immer als kompensatorische Hypertrophie bei den jeweiligen Skelett-leiden zu erklären wären. SCHLAGENHAUFER (7) erörterte 1915 auf einem Ärztekongreß in Wien die Möglichkeit einer erfolgreichen Therapie bei Patienten mit osteomalacischen Knochenveränderungen und gleichzeitig bestehendem Tumor der Nebenschilddrüse durch Exstirpation des Epithelkörperchentumors; es gelang ihm jedoch nicht, sich gegen die ERDHEIMSche Theorie durchzusetzen. Erst der Wiener Chirurg MANDL (8) konnte 1925 durch seine berühmt gewordene Operation den Beweis erbringen, daß die kausale Therapie bei einem an Osteodystrophia fibrosa generalisata erkrank-

ten Menschen in der Entfernung des bei dieser Krankheit stets vorhandenen Epithelkörperchentumors besteht. 1930/32 erzeugten JAFFÉ, BODANSKY und BLAIR (9) im Tierversuch durch Injektionen von Parathormon das klassische Krankheitsbild der Osteodystrophia fibrosa generalisata cystica VON RECKLINGHAUSEN. —

Ein entscheidender Fortschritt in der Erforschung des primären Hyperparathyreoidismus gelang ALBRIGHT und seinen Mitarbeitern (1937). Sie zeigten den Zusammenhang zwischen Parathyreoidea, Calcium- und Phosphatstoffwechsel, Nieren und Knochensystem auf und machten darauf aufmerksam, daß der primäre Hyperparathyreoidismus wesentlich häufiger vorkommt, als man bis dahin angenommen hatte (10). Durch diese Forschungsergebnisse von ALBRIGHT wurden Krankheitsgeschehen, deren Ursache ein primärer Hyperparathyreoidismus war und bei denen man bis dahin nie die Ursache in einer Überfunktion der Epithelkörperchen angenommen hatte, aufgedeckt (11). Bis heute sind die vielfältigen Symptome, unter denen sich ein primärer Hyperparathyreoidismus äußern kann, allgemein noch zu wenig bekannt (12).

Diese Arbeit soll ein Beitrag zur Klinik des primären Hyperparathyreoidismus sein. Dabei wird über 3 Fälle mit primärem Hyperparathyreoidismus berichtet, die in den letzten Jahren in dieser Klinik diagnostiziert und beobachtet wurden. Die Symptome und die Verlaufsformen unterschieden sich ganz erheblich voneinander.

Das Parathormon

Durch die Kenntnis der Eigenschaften und Angriffspunkte des Parathormons lassen sich die klinischen Auswirkungen ableiten und verstehen. Eine Zusammenfassung über Charakter und Wirkungsweise des Parathormons soll deshalb der Symptomatik des primären Hyperparathyreoidismus vorangestellt werden.

Das Parathormon besitzt Eiweißcharakter und wird durch Trypsin und Pepsin inaktiviert; es ist deshalb bei oraler Verabreichung unwirksam (13). Wegen der sowohl hypercalcämischen als auch phosphaturischen Wirkung des Parathormons bestand lange Zeit die Frage, ob das Sekret der Epithelkörperchen eine zweifache hormonale Wirkung ausübe, oder ob die Nebenschilddrüsen 2 verschiedene Hormone bilden; auch heute besteht darüber noch keine Einstimmigkeit (14). COPP und CHENNEY (15) vertreten auf Grund ihrer Untersuchungen die Ansicht, daß die Epithelkörperchen außer dem Parathormon noch einen den Calciumspiegel senkenden humoralen Wirkstoff bilden, den sie Calcitonin nannten.

Heute herrscht allgemein die Meinung vor, daß die Nebenschilddrüsen nur einen Wirkstoff bilden (1, 2, 3, 6, 14, 16, 17). RASMUSSEN hat ihn 1961 als ein Protein mit Peptidstruktur und einem Molekulargewicht von 9500 bestimmt (18). Er konnte zeigen, daß dieses Protein eine calciummobilisierende und eine phosphaturische Wirkung besitzt.

Der Stimulus für die Parathormonbildung und -ausschüttung ist der Abfall des ionisierten Serumcalciums (19). Eine Hyperphosphatämie als Anreiz für eine vermehrte Epithelkörperchenaktivität ist bis jetzt noch nicht bewiesen (3).

Die Wirkungsweise des Parathormons war lange Zeit umstritten, und es ist bis heute nicht gelungen, restlose Klarheit in der Physiologie und Funktion dieses Hormons zu erlangen.

Einige Autoren sehen in den Osteoklasten den primären Angriffspunkt des Nebenschilddrüsenhormons (20). Die Hypercalciurie und Hyperphosphaturie bei einer gesteigerten Funktion der Epithelkörperchen wären demnach Folge einer gesteigerten Osteoklasie. Andere Forscher, vor allem ALBRIGHT und seine Mitarbeiter (10), vertreten die These, Parathormon wirke direkt auf den Phosphatstoffwechsel ein, in dem es die tubuläre Rückresorption von Phosphat verhindere. Die dadurch entstehende Hypophosphatämie sei dann der Anreiz für den Abbau von Calcium-Phosphat aus den Knochen. Sowohl die «ossäre» als auch die «renale» Theorie über die Wirkungsweise des Parathormons sind durch eindrucksvolle Untersuchungsergebnisse bestätigt worden, so daß heute allgemein als erwiesen

gilt, daß das Parathormon sowohl auf den Knochen und damit auf den Calciumhaushalt als auch auf die Niere und somit auf den Phosphatstoffwechsel eine direkte Wirkung ausübt (3, 6, 14, 16, 18, 21).

a) Wirkung auf den Knochen

Die direkte Wirkungsweise von Epithelkörperchenhormon auf den Knochen bewies BARNICOT (22). Zusammen mit Parathyreoideagewebe in Mäusehirne implantierte Knochenstückchen wiesen nach 14 Tagen einen osteoklastischen Abbau auf. Verpflanzte er anstelle von Epithelkörperchen andere endokrine Drüsen unter den sonst gleichen Versuchsbedingungen, so konnte die mit dem Nebenschilddrüsengewebe hervorgerufene Wirkung nicht wiederholt werden.

Untersuchungen des Calciumhaushaltes bei nephrektomierten Tieren konnten gleichfalls den direkten Einfluß von Epithelkörperchenhormon auf den Knochen zeigen. GROLLMANN (23) entfernte bei Hunden die Nieren und erhielt die Tiere durch Peritonealdialyse über längere Zeit am Leben. Nach Parathyreoidektomie fiel bei den Hunden der Calciumspiegel ab. Nach Zufuhr von Nebenschilddrüsenextrakt erfolgte bei diesen nephrektomierten Tieren ein Anstieg des Serumcalciums.

b) Wirkung auf die Niere

ALBRIGHT und ELLSWORTH (24) wiesen nach, daß bei einem Patienten mit Nebenschilddrüseninsuffizienz durch Zufuhr von Epithelkörperchenextrakt eine Steigerung der Phosphatausscheidung mit einem fast gleichzeitigen Abfall des Plasmaphosphatspiegels erfolgte. Sie sahen darin den Beweis einer Kontrollfunktion des Parathormons über den Phosphatspiegel im Serum.

Die spezifische Wirkung von Parathormon auf die tubuläre Rückresorption von Phosphat in der Niere wurde jedoch von verschiedenen Autoren bezweifelt. So wurde eine Zunahme der Phosphatausscheidung bei Verabreichung von Epithelkörperchenextrakt nur bei hypoparathyreoiden Patienten gefunden, nicht aber bei Personen mit einer normalen Nebenschilddrüsenfunktion (25). Eine gesteigerte Phosphatausscheidung wurde auch nach Gabe von Epithelkörperchenextrakt gemessen, wenn dieses zuvor durch Formalin inaktiviert wurde (26).

JACOBS und VERBANCK (27) ist es gelungen, einen überzeugenden Beweis für die direkte Wirkung des Parathormons auf die Phosphatexkretion zu erbringen. Nach Erhöhung des Plasmaphosphatspiegels bis zur maximalen tubulären Phosphatrückresorption erreichten sie durch Injektion von Epithelkörperchenextrakt – bei gleichzeitiger Konstanthaltung des Plasmaphosphatspiegels und der glomerulären Filtrationsrate – eine Erhöhung der Phosphatausscheidung. Diese verstärkte Phosphatexkretion läßt sich nur durch die Veränderung der tubulären Funktion erklären.

Kasuistik

Fall 1:

Familienvorgeschichte: o. B. Eigene Vorgeschichte: Im Kindesalter Diphtherie. In der Jugend häufig Anginen. Mit 15 Jahren Strumektomie. Im Alter von 53 Jahren Cholecystektomie wegen Cholelithiasis. 6 Monate später Appendektomie. Seit dem 53 Lebensjahr in der Menopause.

Spex. Anamnese: Seit ca. 3 Wochen wiederholt starke krampfartige Schmerzen in der rechten Flanke, die bis in den rechten Oberschenkel ausstrahlten. Urin zeitweise dunkelrot gefärbt. Beim Wasserlassen aufsteigende Schmerzen von der rechten Leiste aus. Seit einigen Monaten Müdigkeitsgefühl. Obstipation seit längerer Zeit. Am 6. 9. 1962 stationäre Aufnahme in diese Klinik als Notfall wegen Nierenkolik rechts.

Aufnahmebefund: 56jährige Patientin in gutem EZ. AZ durch Schmerzen beeinträchtigt. 61,5 kg Gewicht, 162 cm Körpergröße. Blutdruckwert 135/90 mmHg. Normaler Befund bei Perkussion und Auskultation von Herz und Lunge. Das EKG zeigte eine Störung des Erregungsrückganges in den Kammern. Deutlicher Druckschmerz im rechten Ober- bis Unterbauch. Starke Klopff- und Druckempfindlichkeit des rechten Nierenlagers. Der übrige körperliche Untersuchungsbefund war ohne Besonderheiten.

Das Blutbild zeigte keine Abweichungen vom Normbereich. Die BSG betrug 14/30 mm n. W. Bei der Untersuchung des Urins war Eiweiß als Spur nachweisbar, mikroskopisch fanden sich vereinzelte Leukozyten, Erythrozyten und Bakterien. Der Rest-N i. S. war mit 42,6 mg% gering erhöht. Im Ausscheidungsurogramm war im rechten Ureter, in Nähe der Abgangsstelle vom Nierenbecken, ein Konkrement zu erkennen; außerdem bestand eine verzögerte Kontrastmittelausscheidung der rechten Niere.

Verlauf: Auf Grund der klinischen und röntgenologischen Untersuchungsergebnisse wurde die Diagnose einer Nephrolithiasis rechts mit mäßig-gradiger Pyelonephritis gestellt.

Da es sich um ein hochsitzendes Harnleiterkonkrement handelte, wurde die Patientin ambulant in der Chirurgischen Poliklinik vorgestellt. Von chirurgischer Seite wurde die operative Stein Entfernung vorgeschlagen.

Die Überprüfung des Elektrolythaushaltes hatte eine Hypercalcämie von 5,6 mval/l ergeben (Tab. 1). Dieser Befund ließ zunächst weitere Kontrolluntersuchungen des Calciumhaushaltes notwendig erscheinen. Dabei zeigte sich eine beständige Hypercalcämie mit einem maximalen Wert von 6,6 mval/l (Tab. 1). Die Überprüfung des Serumgehaltes an anorganischem Phosphat ergab Werte zwischen 2,3 und 2,9 mg%.

Diese Befunde, Nephrolithiasis, Hypercalcämie und Hypophosphatämie, waren in den Symptomenkreis des primären Hyperparathyreoidismus einzuordnen. Die quantitative Calciumausscheidung im Urin wurde durchschnittlich mit über 300 mg/die bestimmt (Tab. 2). Die höchste Calciumausscheidung im 24-Stunden-Urin zeigte einen Wert von 1,36 g.

Die täglich ausgeschiedenen Harnmengen lagen zwischen 900 und 2000 ml. Im Volhard-Versuch zeigte sich eine gute Harnverdünnung bis 1001, während die Konzentrationsleistung der Niere mit dem erreichten höchsten spezifischen Gewicht von 1013 deutlich eingeschränkt war.

Die verminderte Nierenfunktion bestätigte sich auch im Phenolrot-Test mit 27,5 %. Die zu Beginn festgestellte leichte Rest-N-Erhöhung i. S. war in der Folgezeit nicht mehr nachweisbar, die mehrfachen Kontrollen zeigten Werte zwischen 23,0 und 29,1 mg %. Im Urinsediment waren nach einer peroralen Behandlung mit Furadantin keine Bakterien mehr nachweisbar. Auch die anfänglich aufgetretene Albuminurie war bei den letzten Untersuchungen nicht mehr festzustellen.

Die während der ersten Zeit beobachteten rezidivierenden Nierenkoliken traten nur während der ersten beiden Wochen des Klinikaufenthaltes auf. 4 Wochen nach der stationären Aufnahme wurde ein doppelseitiges retrogrades Pyelogramm durchgeführt. Das auf den früheren Röntgenaufnahmen des intravenösen Ausscheidungsurogramms deutlich sichtbare Konkrement war nun nicht mehr zu sehen, das Kontrastmittel hatte beiderseits guten Abfluß. Es mußte also innerhalb der ersten beiden Wochen ein unbeobachteter Steinabgang erfolgt sein.

Die Röntgenaufnahmen von beiden Handskeletten, vom Schädel, Becken, linken und rechten Femur ließen keine osteoporotischen Veränderungen in Form von subperiostaler Knochenerosion und Corticalisatrophie, wie sie durch vermehrte Aktivität der Nebenschilddrüse entstehen können, erkennen. Auch die alkalische Serumphosphatase hatte mit 9,3 E physiologische Werte.

Um präoperativ die Lokalisation des Epithelkörperchentumors zu ermitteln, wurde eine Arteriographie der Art. subclavia beiderseits vorgenommen, dabei stellte sich die Art. thyroidea inf. gut dar. Die anatomische

Tabelle 1. Serumionogramm (mval/l)

Datum	Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺	HCO ₃ ⁻	Cl ⁻
6. 9. 62	138	4,7	5,6	27,2	99,6
25. 9. 62	133	4,5	6,6	28,0	96,9
1. 10. 62	136	4,4	6,5	29,0	99,3
4. 10. 62	136	3,6	6,5	29,0	100,6
11. 10. 62	138	3,7	6,6	31,3	102,0
25. 10. 62	134	4,3	6,4	26,5	101,0
8. 11. 62			6,4		
9. 11. 62			Operation		
10. 11. 62			4,1		
26. 11. 62			4,3		
27. 11. 62	134	4,8	4,0	26,0	103,6
3. 12. 62			4,2		
12. 12. 62			4,2		

Orientierung war jedoch durch die früher erfolgte Schilddrüsenoperation erschwert. Eine typische Schleifenbildung oder Ausbuchtung der Art. thyroidea inf., welche die Lokalisation des Epithelkörperchentumors angezeigt hätte, konnte nicht gefunden werden.

Tabelle 2. Elektrolytausscheidung im Urin (g/Menge)

Datum	Menge	Ca	K
	ml		
12. 10. 62	1360	0,34	
14. 10. 62	2000	0,33	0,16
16. 10. 62	1080	0,35	0,21
18. 10. 62	860	0,76	0,29
22. 10. 62	940	1,36	0,33
24. 10. 62	950	0,22	1,56
9. 11. 62		Operation	
5. 12. 62	1225	0,02	2,16
6. 12. 62	1060	0,04	2,53
7. 12. 62	980	0,02	1,53

Am 31. 10. 1962 wurde die Patientin zur Exstirpation des Epithelkörperchenadenoms in die Chirurgische Universitätsklinik Freiburg verlegt. Am Tage vor der Operation betrug der Calciumwert i. S. 6,4 mval/l.

Bei der am 9. 11. 1962 durchgeführten Operation fand sich in der linken Halsregion ein klein-faustgroßer Strumaknoten. Nach dessen Luxierung entdeckte man nach dem Mediastinum hin einen kirschgroßen Tumor, der im histologischen Schnellschnittverfahren als Parathyreoidea-Adenom diagnostiziert und daraufhin operativ entfernt wurde. Außerdem wurde der Strumaknoten auf der linken Halsseite teilreseziert, ein funktionstüchtiger Rest wurde belassen. (Der rechte Schilddrüsenlappen war schon 1920 operativ entfernt worden.) In der rechten Halsregion war kein weiterer Epithelkörperchentumor zu finden.

Die histologische Untersuchung des Parathyreoidea-Adenoms zeigte eine deutliche Vermehrung der hellen Hauptzellen. Das entfernte Schilddrüsengewebe wurde als Teil einer Struma colloidales differenziert.

Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Am 2. Tag post operationem kam es lediglich zu einem Kollaps mit leichten tetanieformen Symptomen in Form von Fingerkribbeln. Die Patientin erhielt täglich eine intravenöse Injektion von 10 cm³ Calcistin 10% und täglich 2 Kalktabletten à 1 g. Hypocalcämische Symptome wurden daraufhin nicht mehr beobachtet. Außerdem wurde wegen der erfolgten Strumaresektion eine Thyreoidin-Medikation durchgeführt. Die postoperativ bestimmten Calciumwerte i. S. lagen zwischen 4,1 und 4,3 mval/l (Tab. 1).

Am 26. 11. 1962 wurde die Patientin von der Chirurgischen Universitätsklinik Freiburg wieder in unsere Klinik verlegt. Die Patientin gab an, sich

noch etwas schwach zu fühlen und beim Schlucken noch Beschwerden zu haben. Die Untersuchung ergab noch eine leichte Druckempfindlichkeit im linken Bereich der reizlosen Operationsnarbe. Der übrige Untersuchungsbefund war unauffällig. Auch die Laboruntersuchungen zeigten keine pathologischen Veränderungen mehr. Das Calcium i. S. wurde mit 4,8 mval/l bestimmt. Der Wert des anorganischen Phosphors i. S. betrug 3,9 mg%. Die Calciumausscheidung im Urin blieb ebenfalls im physiologischen Bereich. Die chemische und mikroskopische Urinuntersuchung war unauffällig. Der Rest-N i. S. lag mit 24,2 mg% im Normbereich. Der Konzentrations- und Verdünnungsversuch zeigte jetzt eine unbeeinträchtigte Nierenfunktion. Weitere Kontrollen der Calciumausscheidung im Urin sowie des Calciumgehaltes i. S. ergaben normale Werte. Das subjektive Befinden der Patientin besserte sich gleichfalls, so daß die Patientin am 9. 12. 1962 nach erfolgreicher Exstirpation eines Parathyreoidea-Adenoms geheilt nach Hause entlassen werden konnte.

Fall 2:

Familienvorgeschichte: Unauffällig. Eigene Vorgeschichte: Im Kindesalter Masern und häufig Mandelentzündungen. 1926 post partum Laparotomie wegen Ileus. Seit 42. Lebensjahr in der Menopause.

Spez. Anamnese: Seit über 2 Jahren rheumatische Beschwerden in den Schulter-, Ellenbogen- und Hüftgelenken beiderseits. Seit kurzer Zeit Steifheitsgefühl in den Händen. Anhaltende Proteinurie in den letzten beiden Jahren. Leistungsschwäche, Müdigkeit. Schlechter Appetit. Obstipation. Die Einweisung in unsere Klinik erfolgte am 5. 7. 1962. –

Aufnahmebefund: 62jährige, rundwüchsige Patientin in gutem EZ und herabgesetztem KZ. Bei weiterer Inspektion der Patientin fällt eine straff gespannte, glänzende Haut an beiden Händen auf. Die Perkussion und Auskultation der Lunge war ohne Besonderheiten. Cor perkutorisch nicht vergrößert, unauffällige Auskultation. Das EKG zeigte eine Störung des Erregungsrückganges in den Kammern mit einer relativen Verkürzung der QT-Strecke. Beide Nierenlager waren weder klopf- noch druckschmerzhaft. Es bestand eine schmerzhafte und deutliche Bewegungseinschränkung vor allem im rechten Hüftgelenk, aber auch im linken Hüftgelenk, in beiden Schulter-, Ellenbogen- und Kniegelenken. Die Beugung der Finger war kaum möglich. Keine bemerkenswerten Schwellungen über den Gelenken.

Bei den Laboratoriumsuntersuchungen fiel zunächst eine starke Proteinurie mit 12‰ nach Esbach auf. Der Rest-N i. S. betrug 58,8 mg%. Das Gesamt-Eiweiß war auf 5,9 g% vermindert, dabei wurden die Albumine mit 55%, die α -Globuline mit 21,9% (davon 8,1% α_1 - und 13,8% α_2 -Globuline) bestimmt. Die BSG betrug 32/68 mm n. W. Auf der Thoraxröntgenaufnahme fiel eine strähnig-streifige Strukturzeichnung der Rippen auf, die im Zusammenhang mit der Anamnese den Verdacht auf eine Knochen-systemerkrankung lenkte.

Verlauf: Die Elektrolytuntersuchungen des Serums zeigten eine über die Dauer des stationären Aufenthaltes bestehende Hypercalcämie zwischen 5,4 und 5,6 mval/l. Der anorganische Phosphor wurde mit Werten zwischen 3,1 und 4,3 mg % bestimmt. Bei den wiederholt durchgeführten quantitativen Untersuchungen der Calciumausscheidung im Urin wurden innerhalb von 24 Stunden maximal 0,17 g gemessen. Es bestand keine Polyurie.

Zur Klärung der Knochenveränderungen waren weitere Röntgenuntersuchungen des Knochengerüsts notwendig. Auf der Beckenübersichtsaufnahme zeigte sich eine Fraktur des rechten Schenkelhalses in einem cystisch-veränderten Bereich. Im rechten und linken Femur kamen zahlreiche, rundliche, scharf begrenzte Aufhellungen zur Darstellung mit mottenfraßähnlichen Veränderungen in der Spongiosa. Das Armskelett wies ebenfalls Demineralisationszeichen auf; die cystischen Aussparungen waren auch hier festzustellen. Außerdem war teilweise eine Aufblätterung und Verschmälerung der Compacta zu erkennen. Auch auf der Röntgenaufnahme vom Schädel ließen sich die beschriebenen Entkalkungsherde nachweisen, wobei die wie mottenzerfressene Durchlöcherung der Spongiosa und der teilweise Schwund der Corticalis auffiel. Die Osteoporose war auch im Bereich der ganzen Wirbelsäule nachweisbar.

Diese generalisierte Osteoporose mit Cystenbildungen, die Hypercalcämie und die Hautveränderungen lenkten den Verdacht auf das Bestehen eines primären Hyperparathyreoidismus.

Die zu Beginn des stationären Aufenthaltes nachgewiesene Proteinurie bestand weiterhin mit Werten zwischen 3,5 und 12 ‰ nach Esbach. Bence-Jones-Eiweißkörper nicht nachweisbar. Außerdem wurde ein Hypertonus zwischen 150/100 und 175/110 mmHg gemessen. Das Ausscheidungsurogramm ergab eine zeitgerechte schwache Kontrastmittelausscheidung beiderseits. Im Nierenhohlraumssystem waren keine gröberen Veränderungen zu erkennen. Im Nierenparenchym konnten röntgenologisch keine Kalkablagerungen objektiviert werden.

Die Arteriographie der Art. subclavia mit dem Ziel, präoperativ die Lokalisation des Nebenschilddrüsentumors zu bestimmen, zeigte eine leichte Ausbuchtung der linken Art. thyroidea inf. nach cranial, so daß man an dieser Stelle das Epithelkörperchenadenom vermuten mußte.

Am 19. 8. 1962 wurde die Patientin in der Chirurgischen Universitätsklinik Freiburg operiert. Dabei wurden im hinteren Bereich der Schilddrüse mehrere auf Parathyreoideatumor suspekt Gewebsteilchen entnommen. Bei der feingeweblichen Untersuchung zeigte eine der Gewebsentnahmen vom Bereich des rechten caudalen Schilddrüsenpols eine hyperplastische Parathyreoidea mit deutlicher Vermehrung der wasserhellen Zellen. Eine Probeexcision aus der rechten Clavicula wies bei der histologischen Untersuchung die für die Osteodystrophia fibrosa generalisata von Recklinghausen typischen Veränderungen auf: Knochenentkalkung, Resorption von Knochenbälkchen und Fibrose.

Postoperativ war ein glatter Verlauf zu verzeichnen. Hypercalcämische Werte wurden bei den Elektrolytuntersuchungen nicht mehr festgestellt. Die Patientin wurde am 22. 9. 1962 bei Wohlbefinden nach Hause entlassen.

Am 2. 5. 1963 kam die Patientin erneut zur stationären Aufnahme. Nach den Angaben der Patientin war kurze Zeit nach der Entlassung aus der Klinik wieder ein starkes Müdigkeitsgefühl aufgetreten. Die schon früher beschriebenen Knochenschmerzen waren laufend heftiger geworden. Außerdem klagte sie seit einigen Wochen über ein pelziges Gefühl in beiden Händen und zeitweise Gefühllosigkeit der Finger.

Im Vergleich zur ersten Befundaufnahme fiel eine deutliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes auf. Die Bewegung in allen Gelenken war erheblich stärker eingeschränkt als zuvor. Es bestand eine deutliche Atrophie der Interdigitalmuskulatur, sowie der Arm- und Beinmuskulatur. Die Haut über den Fingern war straff gespannt und livide verfärbt. Über dem rechten Ellenbogengelenk und über dem linken Sternoclaviculargelenk war eine verschiebbliche Verdickung im subcutanen Gewebe zu tasten. Über der pars sternalis der rechten Clavicula wurde eine indolente Auftreibung gefunden. Der Thorax zeigte eine faßförmige Konfiguration, perkutorisch fiel ein hypersonorer Klopfschall auf, die Lungengrenzen waren tiefstehend und nur wenig verschieblich. Auskultatorisch war nur ein sehr leises vesikuläres Atemgeräusch zu hören. Die übrigen Befunde hatten sich gegenüber der ersten Untersuchung nicht geändert.

Das Blutbild zeigte jetzt eine ausgeprägte Anämie mit Hb_G 8,8 g%, Erythrozyten 2,61 Mill., Hb_E von 33 bei unauffälligem Differentialblutbild. Die BSG betrug 81/100 mm n. W. Der Rest-N i. S. wurde mit 56 mg% bestimmt. Die Störungen im Eiweißhaushalt waren noch ausgeprägter als zuvor. Das Weltmannsche Koagulationsband war unter 1 verkürzt. Der Gesamteiweißgehalt betrug 5,7 g%, die α -Globuline waren auf 27,8% erhöht (davon 11,5% α_1 - und 16,3% α_2 -Globuline), die β -Globuline wurden mit 10,7% und die γ -Globuline mit 9,6% bestimmt. Bei der Urinuntersuchung wurde eine Proteinurie von 6‰ Esbach festgestellt; im Sediment fanden sich vereinzelte Erythrozyten, Leukozyten, granuliert Zylinder und Calciumoxalat.

Die schon während des ersten klinischen Aufenthaltes festgestellte Hypercalcämie wurde auch weiterhin beobachtet mit Werten um 5,6 mval/l. Das anorganische Phosphat i. S. war auf 4,3 mg% erhöht.

Auf den Röntgenkontrollaufnahmen von Becken, Hüft- und Kniegelenken sowie von linkem und rechtem Handskelett war eine deutliche Zunahme der Osteoporose mit Vermehrung und Vergrößerung der cystischen Aufhellungen im Sinne der Recklinghausenschen Osteodystrophie zu erkennen.

Auf Grund dieser Befunde mußte noch ein zweiter Epithelkörperchentumor angenommen werden, der bei der ersten Operation nicht entdeckt worden war.

Wegen des stark reduzierten Allgemeinzustandes erfolgte lediglich eine symptomatische Behandlung der Anämie und des nephrotischen Syndroms. Die Patientin konnte am 25. 5. 1963 in wesentlich gebessertem Gesundheitszustand in hausärztliche Behandlung entlassen werden und sollte sich nach einiger Zeit einer nochmaligen Operation unterziehen.

Die Patientin kam nicht mehr zur stationären Aufnahme, da sie sich keiner zweiten Operation unterziehen wollte.

Im weiteren Verlauf war nach Auskunft der Hausärztin eine zunehmende Calcifizierung der Subcutis zu beobachten. Dabei trat zuerst eine entzündliche Rötung der Haut auf, und in der Folgezeit kam es zur Bildung von Knoten und höckrigen Platten im Unterhautzellgewebe. Am stärksten waren diese Veränderungen an den Ellenbogen, auf der Streckseite der unteren Extremitäten und über den Schulterblättern ausgeprägt. Ante finem waren diese Kalkeinlagerungen auch in der Zunge zu tasten. Außerdem bestand weiterhin die schon in der Klinik laufend beobachtete Proteinurie. Die Gelenkbeschwerden wurden ständig stärker. Von Ende September 1964 an war die Patientin nur noch bettlägerig. Am 30. 11. 1964 starb die Patientin unter den Zeichen schwerster Kachexie und einer intercurrenten Pneumonie.

Fall 3:

Familienvorgeschichte: o. B. Eigene Vorgeschichte: Kinderkrankheiten nicht erinnerlich. Im Alter von 43 Jahren Strumektomie. 2 Jahre später Lebererkrankung unklarer Genese. Mit 49 Jahren Lungenentzündung. Im 52. Lebensjahr vaginale Totaloperation.

Spez. Anamnese: Ab 6. Oktober 1961 Klagen über Leistungsschwäche, große Müdigkeit, außerdem starken Durst, häufige Miktion mit Nykturie und hartnäckige Obstipation. Seit dieser Zeit auch Rückenschmerzen und Schmerzen in beiden Schulterblättern. Nach vom Hausarzt vorgeschlagener Kurzwellentherapie Zunahme der Beschwerden mit besonders heftigen Schmerzen in beiden Hüftgelenken, die beim Gehen und Sitzen sehr hinderten. Wegen dieser Beschwerden erfolgte am 2. 3. 1962 die stationäre Aufnahme in unsere Klinik.

Aufnahmebefund: 54jährige Patientin in ausreichendem EZ und reduziertem KZ. 91,2 kg Gewicht. 171 cm Körpergröße. Blasse Haut und Schleimhäute. RR 190/90 mmHg. Inspektion und Palpation des Halses unauffällig; reizlose Narbe nach Schilddrüsenoperation. Perkussions- und Auskultationsbefund von Herz und Lunge o. B. Beide Nierenlager klopfempfindlich. Druck- und Klopfschmerzhaftigkeit der ganzen Wirbelsäule. Schmerzhafte Bewegungseinschränkung in beiden Hüftgelenken. Übriger Körperbefund unauffällig.

Im EKG zeigte sich eine ausgeprägte Verkürzung der QT-Strecke. Röntgenologisch erschien das Herz schräg gelagert und nur mäßig tonisiert, der HHR war frei.

Bei der chemischen Urinuntersuchung war Eiweiß mit 1,8‰ nach Esbach positiv. Im Sediment fanden sich ganz vereinzelt Erythrozyten, vereinzelt Leukozyten, sowie granulierte und hyaline Zylinder. Der Rest-N i. S. betrug 41,7 mg%.

Im Serumionogramm fiel eine Hypercalcämie mit 6,8 mval/l und eine Hypokaliämie von 3,2 mval/l auf. Das anorganische Phosphat i. S. wurde mit 3,38 mg%, die alkalische Phosphatase mit 17,1 E bestimmt.

Verlauf: Die Schmerzhaftigkeit des Knochengerüsts und der erhöhte Calciumwert i. S. ließen an einen osteolytischen Prozeß denken. Die Röntgenuntersuchung der Lendenwirbelsäule, des Beckens, des linken und rechten Femurs, ergab eine ausgeprägte homogene Demineralisation der dargestellten Skelettanteile. Außerdem war im proximalen Drittel des rechten Femurschaftes im Bereich der Compacta eine von zentral ausgehende cystische Aufhellung zu erkennen. Somit lag der Verdacht auf das Bestehen einer Osteodystrophia fibrosa generalisata cystica Recklinghausen nahe. Die daraufhin zusätzlich ausgeführten Röntgenuntersuchungen bestätigten die Vermutung. Die Röntgenaufnahme des Schädels zeigte neben einer allgemeinen Demineralisation zahlreiche bis zu erbsgroße cystische Ausparungen im gesamten Schädel skelett. Diese Entkalkung war röntgenologisch auch in beiden Oberarmknochen zu erkennen. Cystische Aufhellungen fielen hier vor allem in den distalen Abschnitten auf. Neben den für den primären Hyperparathyreoidismus typischen Knochenveränderungen zeigten auch die Serumionogramme eine anhaltende Hypercalcämie (Tab. 3).

Die zu Beginn des klinischen Aufenthaltes festgestellte Hypokaliämie konnte durch perorale Substitutionstherapie mit Kalium nicht voll ausgeglichen werden. Eine ausgesprochene Hypophosphatämie war nicht vorhanden. Die Bestimmungen des anorganischen Phosphors im Serum zeigten Werte zwischen 3,38 und 2,7 mg%. Eine Überprüfung der quantitativen Calciumausscheidung im Urin ergab schwankende Werte, doch wurde häufig eine Hypercalciurie beobachtet (Tab. 4). Außerdem bestand eine Polyurie mit einer täglichen Ausscheidungsmenge von maximal 2940 ml.

Außer diesen für den primären Hyperparathyreoidismus charakteristischen Merkmalen fanden sich bei der Patientin weitere pathologische Veränderungen als Ausdruck einer Nierenschädigung. Der Rest-N i. S. stieg in den ersten Tagen des Klinikaufenthaltes bis auf 106,4 mg% an, konnte jedoch durch entsprechende Infusionstherapie in der Folgezeit in physiologischen Grenzen gehalten werden. Bei der Kontrolle des Blutdrucks wurden häufig hypertensive Werte gemessen, die Schwankungsbreite lag zwischen 130/80 und 200/120 mmHg. Die bereits beim Aufnahmebefund beobachtete Proteinurie hielt weiter an, maximal wurde sie mit 2,1‰ nach Esbach bestimmt. Das Weltmannsche Koagulationsband war bis auf 4 verkürzt. Der Gesamt-Eiweißgehalt betrug 6,3 g%. Im Elektro-

phoresediagramm zeigte sich eine Albuminveränderung auf 42,7% und eine α -Globulinvermehrung 30,3% mit 7,1% α_1 - und 22,8% α_2 -Globulinen. Die β -Globulinfraktion wurde mit 12,9%, die γ -Globulinfraktion mit 14,1% bestimmt.

Von geringfügigen Schwankungen abgesehen, änderten sich diese Eiweißwerte während des stationären Aufenthaltes nicht. Die BSG war ständig beschleunigt mit maximal 50/90 mm n. W.

Die Störungen im Serumweißstatus und die renalen Veränderungen, wobei auch immer wieder eine Cylindrurie und Erythurie gefunden wurde, ließen sich in den Symptomenkomplex einer Nephrose einordnen. Röntgenologisch konnten in der Niere keine Kalkschatten und auch keine Konkrementen nachgewiesen werden. Der Nierenweichteilschatten ließ eine symmetrische Vergrößerung beider Nieren erkennen. Im Ausscheidungsurogramm fiel neben der Volumenvergrößerung beider Nieren eine verzögerte Kontrastmittelausscheidung beiderseits auf.

Präoperativ wurde versucht, die Lokalisation des Epithelkörperchentumors durch Angiographie zu bestimmen, deshalb wurde eine beidseitige Arteriographie der Art. subclavia vorgenommen. Die Art. thyroidea inf. caudalis wurde dabei zwar dargestellt, die weitere Orientierungsmöglichkeit war jedoch durch die früher erfolgte Strumektomie so erschwert, daß über die Gefäßversorgung der Nebenschilddrüsen, keine sichere Aussage gemacht werden konnte.

Die Patientin wurde am 31. 5. 1962 zur Exstirpation des Parathyreoidea-tumors in die Chirurgische Universitätsklinik Freiburg verlegt. Am 8. 6. wurde die Operation von einem Kocherschen Kragenschnitt aus vorgenommen. Ausgedehnte Verwachsungen als Folge der früher erfolgten Kropfoperation gestalteten die Operation und die Suche nach dem Epithelkörperchenadenom besonders schwierig. Nachdem in der rechten Halsregion kein Tumor entdeckt werden konnte, fand sich auf der linken Seite an typischer Stelle an der Hinterfläche des Strumarestes ein überbohnen-großer bräunlicher Tumor. Dieser kleine Tumor wurde als das gesuchte Adenom exstirpiert, jedoch zeigte sich bei der späteren histologischen Untersuchung, daß der kleine Tumor ein Teil eines Knotenkropfes war und kein Nebenschilddrüsen-gewebe enthielt.

Während des postoperativen Verlaufes klagte die Patientin am 5. Tag über starke Schmerzen im rechten Arm. Die daraufhin vorgenommene Röntgenaufnahme zeigte, daß es zu einer Spontanfraktur des rechten Radius im Bereich eines osteolytischen Prozesses am Übergang zwischen proximalem und mittlerem Radiusdrittel gekommen war.

Am 26. 6. wurde die Patientin von der Chirurgischen Klinik wieder in diese Klinik zur weiteren stationären Betreuung übernommen. Die Patientin fiel durch ihr blasses Aussehen und einen schlechten AZ auf. Der rechte Unterarm war im Gipsverband ruhiggestellt. Die Patientin klagte über besonders heftige Schmerzen im linken Arm. Die übrigen Skelettanteile

waren nicht druckschmerzhaft. Der weitere körperliche Untersuchungsbefund zeigte keine Besonderheiten.

Wegen der starken anhaltenden Oberarmbeschwerden links wurde eine Röntgenkontrolle durchgeführt. Sie erbrachte keinen Nachweis für eine Fraktur, doch fielen, wie schon bei den früheren Röntgenuntersuchungen, die klein-cystischen Aufhellungen mit einer allgemeinen Demineralisation auf.

Die Laboruntersuchungen zeigten auch jetzt wieder eine Hypercalcämie (Tab. 3). Die Störungen im Eiweißhaushalt und die Anämie bestanden nach wie vor. Außerdem wurden eine leichte Rest-N-Erhöhung i. S. von 43,8 mg %, eine Proteinurie mit max. 2‰ nach Esbach sowie eine Cylindrurie gefunden.

Die Polyurie mit einer täglichen Ausscheidungsmenge bis zu 2800 ml wurde weiterhin beobachtet.

Das Befinden der Patientin besserte sich bei Gabe von anabolen Mitteln und Eisen per os sowie einer Kaliumsubstitution relativ rasch. Am 15. Tag nach der Wiederaufnahme war nur mehr eine leichte Anämie mit 3,32 Mill. Erythrozyten, einem Hb_G von 11,0 g % sowie einem Hb_E von 33 festzustellen. Eiweiß war im Urin nur mehr als Spur nachweisbar. Das Calcium i. S. wurde weiterhin erhöht gefunden (Tab. 3). Die Patientin konnte nach weiteren 8 Behandlungstagen, am 21. 7., nach Hause entlassen werden.

Bei weiter fortschreitender Erholung war zu einem späteren Zeitpunkt eine nochmalige Operation mit dem Ziel der Exstirpation des bei der ersten Operation leider nicht aufgefundenen Parathyreoideatumors vorgesehen. Bei Eintritt einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes sollte die Patientin jedoch sofort wieder stationär aufgenommen werden.

Eine am 15. 8. 62 ambulant durchgeführte Röntgenkontrolle des rechten Unterarmes zeigte das Weiterbestehen eines großen Knochendefektes im Frakturbereich, so daß der Gipsverband weiterhin belassen wurde.

Am 5. 10. 62 kam die Patientin in somnolenten Zustand zur Wiederaufnahme. Die Anamnese ergab:

Vor 3 Wochen Spontanfraktur im rechten Oberarm. In letzter Zeit starke Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Erbrechen, Obstipation. Seit 14 Tagen Anschwellung der unteren Extremitäten.

Befund: Patientin in stark reduziertem AZ. Somnolent. Hautfarbe gelblich-weiß. Rechter Arm im Arm-Thoraxgipsverband ruhiggestellt.

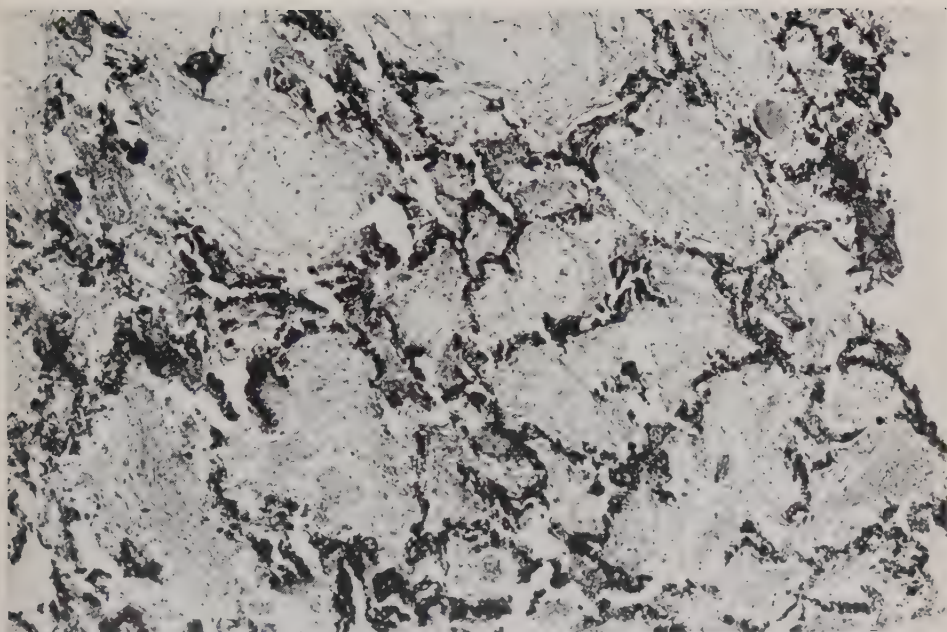
Patientin war gehunfähig. Unterschenkeloedeme beiderseits. Hochgradige Schmerzhaftigkeit des gesamten Knochengerüsts. RR 110/70 mmHg. Der Calciumwert i. S. wurde mit 6,3 mval/l bestimmt, der Kaliumwert betrug 2,3 mval/l (Tab. 3). Das Blutbild zeigte wiederum eine starke Anämie mit 3,38 Mill. Erythrozyten (dabei eine Aniso- und Poikilozytose mittleren Grades), einem Hb_G von 9,2 g % und einem Hb_E von 27. Außerdem bestand eine Leukozytose mit 16100 Leukozyten. Das Differentialblutbild zeigte außer verschiedenen toxischen Granulationen der Neutro-

Tabelle 3. Serumionogramm (mval/l)

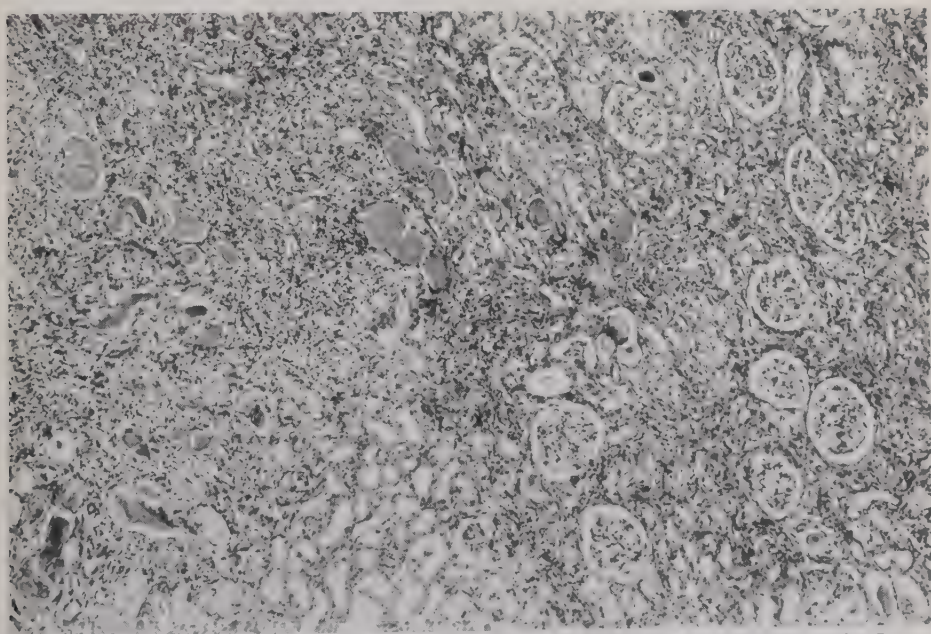
Datum	Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺	HCO ₃ ⁻	Cl ⁻	Medikation
2. 3. 62	142	3,2	6,8	31,0	98,3	2. 3.-10. 3. täglich 3,0 KCl
9. 3. 62	150	3,6	7,8	31,0	107,5	
12. 3. 62	154	3,0	8,7	31,3	108,1	
22. 3. 62	162	3,0	8,2	35,0	115,0	
26. 3. 62		2,9	6,6			27. 3.-1. 4. täglich 2,0 KCl
29. 3. 62	147	3,1	5,9	32,5	103,8	
2. 4. 62	142	3,7	6,0	28,5	103,1	
5. 4. 62		3,5	5,9			
9. 4. 62	139	3,2	5,8	28,0	102,2	7. 4.-17. 4. täglich 2,0 KCl
13. 4. 62	142	3,9	5,7	27,5	102,7	
24. 4. 62	138	4,2	5,3	25,5	103,8	
30. 4. 62	132	4,5	5,4	24,5	97,9	
7. 5. 62	141	3,7	6,1	28,5	97,2	19. 5.-31. 5. täglich 2,0 KCl
14. 5. 62	140	3,4	5,7	29,0	94,3	
18. 5. 62	139	3,3	5,9	30,0	97,2	
25. 5. 62	136	3,8	5,5	26,0	98,9	
27. 6. 62	133	2,7	6,3	31,0	96,7	4. 7.-20. 7. täglich 2,0 KCl
10. 7. 62	134	3,7	7,2	27,3	100,5	
19. 7. 62	134	3,9	7,9	28,0	97,6	
5. 10. 62	133	2,3	6,3	23,0	96,9	
10. 10. 62	138	2,5	6,3	23,3	101,5	i.v. Infusion mit Zusatz von täglich 20 cm ³ KCl 20 %

Tabelle 4. Elektrolytausscheidung im Urin (g/Menge)

Datum	Menge ml	Ca
13. 3. 62	1640	0,36
14. 3. 62	1920	0,21
15. 3. 62	1000	0,20
16. 3. 62	1860	0,40
17. 3. 62	1990	0,40
18. 3. 62	1610	0,28
23. 3. 62	2060	0,39
	2050	0,32
28. 3. 62	2160	0,18
30. 3. 62	2920	0,24
4. 4. 62	2760	0,22
12. 4. 62	2940	0,20
20. 4. 62	2310	0,12
3. 5. 62	1690	0,22
13. 5. 62	2830	0,45
24. 5. 62	2860	0,31
29. 5. 62	2100	0,28



LUNGE: Ablagerung von Kalkmassen (schwarz) in den Alveolarsepten



NIERE: Tubuli mit homogenen Eiweißmassen angefüllt. Rundzelleninfiltration des Interstitiums. Keine Kalkablagerungen.

philen keine Auffälligkeiten. Der Rest-N i. S. war auf 128,8 mg% angestiegen. Die Eiweißausscheidung im Urin betrug 5‰ nach Esbach. Im Sediment fanden sich reichlich granulierte und hyaline Zylinder, sowie vereinzelte Erythrozyten. Die täglich ausgeschiedene Urinmenge lag zwischen 300–600 ml.

Nach einigen Tagen kam es unter Infusionstherapie mit Substitution von Kalium zu einer kurzfristigen Besserung des Krankheitsbildes. Nach dem 14. Tag trat jedoch eine täglich zunehmende Verschlechterung ein, und die Patientin starb am 21. 10. 1962 unter den Zeichen des Herz- und Kreislaufversagens und der Urämie.

Die Sektion bestätigte die schon röntgenologisch festgestellte ausgeprägte Osteodystrophia fibrosa generalisata cystica Recklinghausen. Außer den großen zystischen Veränderungen, die schon bei den Röntgenuntersuchungen diagnostiziert wurden, waren auch im Corpus sterni mehrere kirschgroße Zysten mit bräunlichem Inhalt festzustellen. Bei der Spaltung des rechten Femurs fand sich ein stark degeneriertes Knochenmark.

Die Suche nach dem Epithelkörperchentumor blieb trotz zahlreicher Stufenschnitte durch die Halsweichteile ergebnislos. Es wurde lediglich je ein kirschgroßer rezessiv veränderter Schilddrüsenknoten mit unverändertem Parathyreoideagewebe unterhalb des Arcus cartilagineus gefunden.

Die Lunge zeigte viele auffallend konsistente Bezirke neben einer Thrombose der rechten Art. pulmonalis durch einen kalzifizierten Embolus. Bei der histologischen Untersuchung des Lungengewebes fand sich eine ausgeprägte Kalzinose der Lunge. Die Alveolarsepten waren erheblich verdickt durch Ablagerung von amorphen Kalkmassen in den Septen (Bild 1). Auch im Pankreasgewebe wurden mehrere stecknadelkopfgroße gelbliche Kalkherde festgestellt. In den Nieren waren keine Kalkablagerungen festzustellen. Im großen und ganzen waren die Glomerula nicht verändert. Die Lumina der Tubuli waren mit reichlich eosinophilen, homogenen Eiweißmassen angefüllt, und die Tubulusepithelien lösten sich vielfach nach dem Lumen hin auf. Das Interstitium zeigte Rundzelleninfiltration (Bild 2).

Die Leber zeigte eine überaus starke Verfettung.

Es bestand eine ausgeprägte Arteriosklerose.

Die sonstigen Befunde waren unauffällig.

Diskussion

Die 3 Patientinnen, über deren Erkrankung in der Kasuistik berichtet wurde, zeigten im Krankheitsverlauf nur wenig Übereinstimmung. Der einzige gemeinsame klinische Befund bestand in der Hypercalcämie. Sie ist ein solch wichtiges Merkmal des primären Hyperparathyreoidismus, daß die Forderung erhoben wurde, bei bestehender Hypercalcämie solange die Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus aufrechtzuerhalten, bis die Ursache eindeutig geklärt ist (28).

In der Regel liegt der Calciumspiegel i. S. im Verlauf dieser Erkrankung nicht unter $11,0 \text{ mg\%} = 5,5 \text{ mval/l}$ (2, 3, 6, 29). Auch bei diesen 3 Patientinnen war der Calciumgehalt i. S. meist über diesen angegebenen Wert angestiegen. Im Fall 2 waren mit $5,4 \text{ mval/l}$ Calcium i. S. und im Fall 3 mit $5,3$ und $5,4 \text{ mval/l}$ jedoch kurzfristig Werte im oberen Normbereich beobachtet worden. Hier waren also trotz des bestehenden Hyperparathyreoidismus die Calciumwerte i. S. nicht auffallend erhöht. Es wird deshalb auch gefordert, wiederholte Bestimmungen des Calciumgehaltes vorzunehmen, bevor eine definitive Aussage über eine evtl. bestehende Hypercalcämie gemacht werden kann (29, 30). Es sollten außerdem auch schon Calciumwerte von $10,5 \text{ mg\%}$ als über dem Normbereich liegend angesehen werden (30, 31).

Übereinstimmend waren in allen 3 Fällen die Beschwerden über Müdigkeit, Leistungsschwäche und Obstipation. Diese Symptome sind hier als Folgen der herabgesetzten neuromuskulären Erregbarkeit zu werten. Diese wird durch die Hypercalcämie verursacht und wirkt sich sowohl an der quergestreiften als auch an der glatten Muskulatur aus.

Je nach dem Ausmaß der Hypercalcämie sind diese Symptome mehr oder weniger ausgeprägt und können mit den gleichfalls durch die Hypercalcämie hervorgerufenen Symptome wie Polyurie, Durst, Erbrechen und Exsiccose das Krankheitsbild völlig beherrschen. Eine solche Verlaufsform wird als Parathyreotoxikose oder akuter Hyperparathyreoidismus bezeichnet (32, 33, 34).

Außer diesen Beschwerden ist auch die Verkürzung der *QT*-Strecke im Elektrokardiogramm, wie sie bei Patientin 2 und 3 beobachtet wurde, auf die Hypercalcämie zurückzuführen. Diese Veränderung wird in verschiedenen Veröffentlichungen über primären Hyperparathyreoidismus erwähnt (3, 35).

Der Besprechung der Krankheitsverläufe im einzelnen sollen neben der Hypercalcämie auch die anderen Abweichungen des Mineralhaushalts, die für dieses Krankheitsbild charakteristisch sind, vorangestellt werden.

Allgemein werden die Normalwerte für anorganischen Phosphor i. S. zwischen $2,7$ und $3,7 \text{ mg\%}$ angegeben. Ein Vergleich der Serumphosphatwerte zeigte nicht bei allen 3 Patientinnen in gleichem Maße die für den primären Hyperparathyreoidismus geforderte Hypophosphatämie. Bei

Patientin 1 ergaben mehrere Bestimmungen einen Wert von 2,3 mg%, der klar im hypophosphatämischen Bereich lag. Die Werte des anorganischen Serumphosphats bei Patientin 2 mit mehreren Angaben von 3,1 mg%, aber auch zweimal mit 4,1 mg% und bei Patientin 3 mit 2,7–3,3 mg% zeigten keine ausgesprochene Hypophosphatämie an. In mehreren Berichten wird auch darauf hingewiesen, daß die Hypophosphatämie nicht als konstanter Befund bei einem primären Hyperparathyreoidismus vorkommen muß (36, 37, 38). Die unterschiedlichen Angaben über das Vorkommen einer Hypophosphatämie im Verlauf dieser Erkrankung erklären sich einmal daraus, daß der Phosphatgehalt des Serums starke Schwankungen im Verlauf eines Tages zeigt, da er vom Nahrungsangebot abhängig ist (39). Eine weitere Ursache der Normophosphatämie ist in der Niereninsuffizienz zu sehen, die bei länger bestehendem primären Hyperparathyreoidismus entsteht; durch sie wird die Phosphatausscheidung im Harn vermindert.

Die Hypercalciurie, die in der Regel im Verlauf des primären Hyperparathyreoidismus beobachtet wird, wurde auch im Fall 1 und 3 festgestellt. Im Fall 2 wurde keine vermehrte Calciumausscheidung im Urin gemessen. BLACK (31) berichtete über vereinzelte Fälle von primärem Hyperparathyreoidismus, bei welchem auch eine nicht erklärbare normale Calciumausscheidung bestand. Abweichungen dieser Art können also, wenn auch vereinzelt, vorkommen.

Im Fall 1 beherrschte die Urolithiasis das klinische Bild. Die Hypercalciurie trägt sicher zur Steindiathese bei (1, 2, 3, 33). Dieser Nephrolithiasis soll dabei die Absonderung eines Mucoproteids in den Nierentubuli vorangehen und so den Boden für die Auskristallisierung des Calciumsalzes darstellen (40). Die Nierensteine, die letztlich durch die Überfunktion eines Epithelkörperchentumors verursacht werden, setzen sich aus Calciumoxalat und -phosphat zusammen (1, 2, 3). In diesem Fall konnte die chemische Zusammensetzung des Steines nicht analysiert werden, da das Harnleiterkonkrement unbeobachtet abgegangen war, wie sich aus dem Vergleich des intravenösen Ausscheidungsurogramms und des 4 Wochen später durchgeführten retrograden Pyclogramms feststellen ließ.

Neben der Urolithiasis bestand bei dieser Patientin eine deutliche Konzentrationsschwäche der Nieren, die als Folge der Hypercalcämie gedeutet wird. Die diuretische Wirkung von Calcium wird auf die membranstabilisierende Eigenschaft des Calciums zurückgeführt, indem eine Änderung der Funktion der distalen Nierentubuli erfolgt mit einer gesteigerten Natrium-, Chlor- und Wasserausscheidung (41).

HELLSTRÖM (42, 43) mißt dieser Konzentrationsschwäche bei vorliegendem primären Epithelkörperchentumor eine solch große Bedeutung zu, daß seiner Ansicht nach eine normale Konzentrationsleistung der Nieren die Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus ausschließt.

Bei dieser Patientin zeigte sich auch nach der Exstirpation des Parathyroideaadenoms, die eine Normalisierung des Calciumspiegels i. S.

herbeiführte, eine völlig physiologische Nierenfunktion mit guter Konzentrationsleistung.

Bei längerem Bestehen des primären Hyperparathyreoidismus werden an den Tubulusepithelien jedoch strukturelle Veränderungen sichtbar. Nach Parathormonintoxikation von Ratten wurden die Calciumablagerungen zuerst in den tubuli contorti und in den Basalmembranen beobachtet (3, 44)

Anzeichen für das Bestehen einer Fibroosteoklasie konnten bei dieser Patientin röntgenologisch ausgeschlossen werden. Die Prädilektionsstellen, an denen die Osteodystrophia fibrosa generalisata besonders früh zu erkennen ist, zeigten keine Veränderung der normalen Skelettstruktur. Auf den Röntgenaufnahmen des Handskeletts wurde keine subperiostale Knochenerosion am Schaft der Mittelphalangen gefunden. Ihnen soll eine nahezu pathognomonische Bedeutung für die Osteodystrophia Recklinghausen zukommen (28, 45). Eine Auflockerung oder ein Schwund der Lamina dura der Zahnalveolen wird ebenfalls als röntgenologisches Frühzeichen der Osteodystrophia fibrosa generalisata gewertet (10, 46). Sie konnte in diesem Falle nicht in Betracht gezogen werden, da die Patientin keine eigenen Zähne mehr hatte.

Neben dem gestörten Mineralhaushalt war die Niere als einziges Organ in das Krankheitsgeschehen miteinbezogen. Es bestand eine Nephrolithiasis. Der Phenolrot-Test zeigte eine Einschränkung auf 27,5 %. Der Rest-N i. S. war zu Beginn des stationären Aufenthaltes mit 42,6 mg % leicht erhöht. Die Untersuchungsergebnisse nach der erfolgreichen Adenomexstirpation zeigten, wie bereits erwähnt, daß eine manifeste Nierenschädigung nicht vorgelegen hatte. Das entfernte Epithelkörperchenadenom war, wie die histologische Untersuchung ergab, überwiegend von hellen Hauptzellen aufgebaut. Allgemein wird angenommen, daß die hellen Hauptzellen die Zellelemente der Nebenschilddrüsen sind, die eine hohe hormonelle Aktivität aufweisen (3, 47).

Das vor der Adenomexstirpation erhöhte Serumcalcium fällt nach der Operation innerhalb von 6 Stunden ab (3). So sind die postoperativ kurzfristig aufgetretenen tetanieformen Symptome durch den jähen Abfall des erhöhten Calciumspiegels in den Normbereich zu erklären.

Im Zusammenhang mit diesem Fall muß noch darauf hingewiesen werden, daß laut Statistik 5 % aller Nierensteine durch einen primären Hyperparathyreoidismus verursacht werden (17, 43, 48).

Bei rezidivierender Nephrolithiasis ist der primäre Hyperparathyreoidismus sogar in 15 % der Fälle als Ursache anzunehmen (31). Ungefähr 50 % der Patienten mit Nephrolithiasis und primärem Hyperparathyreoidismus wurden wegen Nierensteinen operiert, ohne daß die wahre Ursache erkannt wurde, weil man sich mit dem Begriff der Steindiathese begnügte (3, 49).

Während bei der ersten Patientin der primäre Hyperparathyreoidismus schon im Anfangsstadium diagnostiziert werden konnte, mußte bei der

zweiten Patientin die Krankheit schon längere Zeit bestanden haben. Sie kam mit bereits röntgenologisch deutlich erkennbaren Knochenveränderungen zur stationären Aufnahme. Bevor jedoch eine vermehrte Strahldurchlässigkeit des Skeletts röntgenologisch objektiviert werden kann, muß der Kalkverlust des Knochengerüsts mindestens 30% betragen (50), und ein Entkalkungsprozeß von solchem Ausmaß ist in kurzer Zeit nicht denkbar.

Bei dieser Patientin standen infolge der Knochenveränderungen rheumatoide Beschwerden im Vordergrund. Die röntgenologisch erfaßten Skelettveränderungen ließen sich nicht eindeutig als typische Veränderungen einer Osteodystrophia fibrosa generalisata deuten. Die für den primären Hyperparathyreoidismus pathognomonische subperiostale Knochenresorption an den Mittelphalangen der Finger (vgl. Fall 1) kam nicht zur Darstellung. Eine Röntgenaufnahme der Lamina dura der Zahnalveolen (vgl. Fall 1) erübrigte sich, da die Patientin eine Ober- und Unterkieferprothese trug. Die charakteristische subperiostale Fibroosteoklasie (21, 45) ließ sich in diesem Fall nur am Armskelett erkennen. Dagegen zeigte die Schädelskalotte im Röntgenbild ein fein granulär gesprenkeltes Aussehen, wie es bei fortgeschrittenen Fällen von primärem Hyperparathyreoidismus beschrieben ist (2). Auch die stärkere zystische Aufhellung im rechten Schenkelhals mit einer Fraktur in diesem Bereich wurde im Sinne einer Recklinghausenschen Knochenkrankung gewertet. Da anamnestisch von der Patientin keine Angaben über einen Unfall gemacht wurden, ist diese Schenkelhalsfraktur wohl spontan erfolgt. Differentialdiagnostisch wurden aus radiologischer Sicht auch ein Plasmocytom in Erwägung gezogen. Die internistischen Befunde ergaben jedoch keinen Anhalt für das Bestehen eines Plasmocytoms. Die Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus als Ursache der Knochenveränderungen wurde später durch die Knochenbiopsie bestätigt. Dabei konnten die Zeichen der Fibroosteoklasie histologisch nachgewiesen werden. Röntgenologisch läßt sich die Osteodystrophia Recklinghausen oft nicht von einer einfachen Osteoporose unterscheiden (51).

Eine erhöhte alkalische Serumphosphatase wie sie bei den Knochenveränderungen infolge eines primären Hyperparathyreoidismus hin und wieder angegeben wird (52, 53, 54), wurde bei dieser Patientin nicht gefunden. Jedoch ist eine Erhöhung vollkommen unspezifisch (30). Außerdem soll die alkalische Phosphatase im Verlauf des primären Hyperparathyreoidismus oft nur vorübergehend erhöht sein (55). Die Störungen im Eiweißhaushalt mit Hypoproteinämie, Vermehrung der α_2 -Globuline auf 16,3%, Proteinurie und Cylindrurie sowie die mäßige Erhöhung des Rest-N i. S. sind in den Symptomenkreis des nephrotischen Syndroms einzuordnen. Das Zustandekommen einer Nephrocalcinose ist bei länger bestehendem Hyperparathyreoidismus häufig beschrieben (1, 2, 3, 30, 43) und soll histologisch fast nie fehlen (56); so könnte also das nephrotische Syndrom

bei dieser Patientin als Folge einer Verkalkung des Nierenparenchyms gedeutet werden. Die Nierenleeraufnahme zeigte keine Kalkablagerungen. Diese Tatsache schließt jedoch das Bestehen einer Nephrocalcinose nicht aus, da die Verkalkungen des Nierenparenchyms nur selten solche Ausmaße annehmen, daß sie röntgenologisch verifiziert werden können (2, 3, 56).

Auf Grund der Nierenveränderung hätte auch an die Möglichkeit gedacht werden können, daß es sich bei dieser Patientin um einen sekundären Hyperparathyreoidismus handelte. Gegen diese Deutung spricht jedoch, daß

1. der Calciumgehalt des Serums bei dieser Patientin erhöht war. (Bei einem sekundären Hyperparathyreoidismus ist das Serumcalcium dagegen höchstens normal, meist jedoch erniedrigt (54).)
2. die renale Osteodystrophie meistens bei Jugendlichen in Erscheinung tritt (57).
3. im Verlauf eines sekundären Hyperparathyreoidismus nur selten Skelettveränderungen beobachtet werden (54) und braune Tumoren im Skelett nur beim primären Hyperparathyreoidismus vorkommen (57).
4. die Knochenveränderungen, die bei einem sekundären Hyperparathyreoidismus vorkommen, meist unter dem Bild einer Osteomalacie verlaufen (45).

Die Operation muß trotz des exstirpierten hyperplastischen Epithelkörperchens als unvollständig bezeichnet werden. Der postoperative Verlauf zeigte deutlich ein Weiterbestehen der Erkrankung. Eine diffuse Hyperplasie aller vier Epithelkörperchen ist in diesem Fall nach dem genauen chirurgischen Vorgehen mit mehreren Probebiopsien sehr unwahrscheinlich. Es ist vielmehr anzunehmen, daß ein weiteres dystopes Adenom vorlag, wobei es sich um eine der seltenen Lokalisationen im Mediastinum oder innerhalb der Thyreoidea, wie sie bei vereinzelt Epithelkörperchentumoren beschrieben sind (2, 3, 56), gehandelt haben könnte. In der Literatur wird immer wieder über einzelne unvollständige oder erfolglose Operationen berichtet (2, 14, 42, 58).

Bei der zweiten stationären Aufnahme der Patientin zeigte sich die Progredienz des Leidens. Die dabei festgestellte Anämie ist durch die Niereninsuffizienz zu erklären, außerdem kann auch die Markfibrose die blutbildenden Zentren mitergriffen haben (1). Die Auftreibung der rechten Clavicula war an der Stelle zu finden, an der zuvor die Knochenbiopsie durchgeführt war. Sie ist wohl als osteoplastische Reaktion anzusehen. Neben einer abnormen Osteoklasie wird auch eine Osteoplasie im Verlauf einer Osteodystrophia fibrosa generalisata gefunden (45).

Der weitere Verlauf zeigte besonders Hautveränderungen in Form einer fortschreitenden Calcification der Subcutis. Diese Hautveränderungen werden sehr selten beim primären Hyperparathyreoidismus beobachtet (59). Es ist jedoch in Experimenten an Ratten schon gelungen, mit hohen Dosen an Nebenschilddrüsenhormon eine fast selektive Hautverkalkung zu er-

zeugen (60). Ähnliche Beobachtungen in Form der Calcification des Hautorgans, wie sie diese Patientin aufwies, sind auch bei einem Fall von sekundärem Hyperparathyreoidismus beschrieben worden (61). Außer diesen Kalkablagerungen in der Subcutis waren die Veränderungen an den Händen auffallend. Die straff gespannte, livide verfärbte Haut über den Händen mit einer Atrophie der Interdigitalmuskulatur ist als eine «Glossy skin» anzusprechen, wie sie bei der Überfunktion von Epithelkörperchentumoren häufiger beobachtet wird (62). Der Tod der Patientin trat infolge Kachexie und Abwehrschwäche ein, die als Folge der Nephrose anzusehen sind.

Bei der 3. Patientin standen anamnestisch und klinisch die Knochenveränderungen im Vordergrund. Das klassische Bild der Osteodystrophia Recklinghausen, wie es diese Patientin bot, wird heute seltener beobachtet als früher. HELLSTRÖM (43) fand bei 115 Fällen von primärem Hyperparathyreoidismus nur in 7% und BLACK (48) bei 207 Fällen dieser Erkrankung in 12% eine Osteodystrophia fibrosa generalisata cystica. Bei dieser Patientin wurde neben den Zeichen der vermehrten Osteoklastentätigkeit in Form großer Cysten und Spontanfrakturen eine erhöhte alkalische Serumphosphatase (17 E nach Bodansky) als Ausdruck einer vermehrten Osteoblastentätigkeit gefunden, wie sie im Verlauf dieser Erkrankung verschiedentlich angegeben wird (52, 53, 54).

Als Zeichen einer Konzentrationsschwäche der Nieren wurde bei dieser Patientin eine Polyurie festgestellt. Sie kann in extremen Fällen im Verlauf eines primären Hyperparathyreoidismus ein solches Ausmaß annehmen, daß täglich bis zu 10 l Flüssigkeit und mehr ausgeschieden werden (2, 33). Man spricht bei einer solch ausgeprägten Polyurie dann von «parathyreoogenem Pseudodiabetes insipidus» (2, 37). Er ist im Gegensatz zum echten Diabetes insipidus durch eine Behandlung mit antidiuretischem Hormon nicht zu beeinflussen. Diese Polyurie entsteht nicht nur durch die Tubuluschädigung (vgl. Pat. 1), sondern Calcium besitzt selbst einen diuretischen Effekt, wodurch im Anfangsstadium einer Intoxikation nicht nur Calcium und Phosphor, sondern auch Natrium und Chloride vermehrt ausgeschieden werden (41). Der Durst, über den die Patientin klagte, ist somit als Folge der Polyurie zu erklären. Außerdem soll auch ein hoher Plasmacalciumspiegel direkt das Durstzentrum im Hypothalamus stimulieren (63).

Bei dieser Patientin fanden sich weiterhin Veränderungen im Sinne eines nephrotischen Syndroms. Im Serum waren eine Verminderung der Albumine auf 42,7% und eine Vermehrung der α_2 -Globuline auf 22,8% bei gleichzeitiger Proteinurie und Cylindrurie festzustellen. Der Verdacht, diese Veränderungen wären durch eine Nephrocalcinose hervorgerufen worden, fand durch die spätere histologische Untersuchung keine Bestätigung (Bild 2). Es muß sich hier um eine zweite Erkrankung unabhängig vom primären Hyperparathyreoidismus gehandelt haben. Bei länger bestehendem Hyperparathyreoidismus kann in Zusammenhang mit der renalen Schädigung auch eine Hypertonie entstehen (3, 56). Der Bluthoch-

druck war bei dieser Patientin jedoch nicht auf einen Nierenschaden zurückzuführen, denn er war nicht fixiert, und die spätere histologische Untersuchung zeigte keine stärkeren Veränderungen der Glomerulusschlingen. Die seit Beginn der ersten Klinikaufnahme beobachtete schwere Anämie ist dagegen als Folge der Niereninsuffizienz (die Werte des Rest-N i. S. waren bis auf 106,4 mg% erhöht) anzusehen.

Da der Epithelkörperchentumor in dem stark ausgebildeten Narbengewebe (Strumektomie 1920) weder bei der Operation noch bei der Sektion mit zahlreichen Stufenschnitten durch die Halsweichteile gefunden wurde, muß auch in diesem Fall, wie auch bei Patientin 2, eine abnorme Lokalisation des Parathyreoideatumors angenommen werden. Bei dieser Patientin wurde der Verlauf der Erkrankung durch die ausgedehnte Lungencalcinose (Bild 1) und die daraus resultierende Rechtsinsuffizienz des Herzens bestimmt. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu der Behauptung, daß die Prognose des primären Hyperparathyreoidismus vom Ausmaß der Nierenläsion abhängig ist (2, 3, 30, 56, 64). Bei dieser Patientin war keine Verkalkung des Nierengewebes nachweisbar (Bild 2).

Der Rest-N-Anstieg i. S. und die ante finem vorhandene Oligurie sind als Folge einer durch die Rechtsinsuffizienz bedingten venösen Stauung in den Nieren zu deuten. Die hochgradige Leberverfettung ist als Zeichen einer schweren Hypoxämie zu werten. Die bei der Sektion festgestellte Thrombose der rechten Art. pulmonalis, die anamnestisch völlig stumm war, kann auf die verlangsamte Blutströmung durch die Rechtsinsuffizienz des Herzens zurückgeführt werden. Es ist jedoch auch eine Thrombosebereitschaft als Komplikation des primären Hyperparathyreoidismus wiederholt beschrieben worden (30, 32, 34).

Zwei Befunde, die im Verlauf dieser Erkrankung bei den Patientinnen erhoben wurden, sollen gesondert herausgestellt werden, da sie nicht selten in Kombination mit einem Hyperparathyreoidismus zu finden sind.

Auffallend ist, daß bei Patientin 1 und 3 neben dem Parathyreoideatumor auch eine Struma colloidosa gefunden wurde. Bei beiden Patientinnen war Jahre vor dem Auftreten der ersten Symptome des primären Hyperparathyreoidismus eine Schilddrüsenresektion vorgenommen worden. Außerdem wurde bei der wegen des Parathyreoideaadenoms durchgeführten Operation nochmals eine kleinere Struma colloidosa entfernt. Es kann sich hierbei um das Vorkommen multipler Adenome endokriner Organe gehandelt haben, wie sie schon beschrieben wurden (65, 66). Ferner muß an einem pathogenetischen Zusammenhang zwischen Parathyreoideatumor und Struma colloidosa gedacht werden, da die Eigenschaft des Calciums bekannt ist, die Jodverwertung in der Schilddrüse zu verhindern und so einen Kolloidkropf zu erzeugen (67). GASSMANN (32) berichtet auch über einen Fall, bei dem ein primärer Hyperparathyreoidismus mit einer Knotenstruma kombiniert war.

Die Hypokaliämie, wie sie bei der 3. Patientin beobachtet wurde, ist im Verlauf eines primären Hyperparathyreoidismus oder einer Hypercalcämie anderer Genese verschiedentlich beschrieben worden (33, 34, 68, 69). Da gleichzeitig eine starke Vermehrung des Bikarbonats bei dieser Patientin bestand (Tab. 3), handelte es sich um eine hypokaliämische Alkalose.

Die Hypokaliämie ist wohl kein konstantes Symptom des primären Hyperparathyreoidismus, doch ist sie aus therapeutischen Gründen zu beachten, und somit ist eine wiederholte Überprüfung des Kaliumhaushalts bei einem bestehenden Hyperparathyreoidismus zu fordern. Die Genese dieser Hypokaliämie ist noch nicht eindeutig geklärt. Sie wird als Folge eines sekundären Hyperaldosteronismus gedeutet (68): eine im Verlauf eines primären Hyperparathyreoidismus auftretende Polyurie verursacht eine Verminderung des Plasmavolumens, infolgedessen wird Aldosteron vermehrt aus den Nebennieren ausgeschüttet, was wiederum die Kaliumausscheidung erhöht.

Unterteilt man den primären Hyperparathyreoidismus in verschiedene Formen (12, 14, 30, 32), so bestand bei Patientin 1 eine renale Form, bei Patientin 2 eine renal-ossäre Mischform und bei Patientin 3 eine rein ossäre Form der Erkrankung.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß in den letzten Jahren häufig eine intestinale Verlaufsform des Hyperparathyreoidismus beschrieben wurde. So wurden anhaltende Magen-Darmsymptome, insbesondere ein therapierefraktäres Ulcus duodeni als Folge eines primären Hyperparathyreoidismus beobachtet (70, 71, 72, 73). Hierbei kann durch Ulcusbehandlung mit Milch und Alkalidiät ein «akuter Hyperparathyreoidismus» erzeugt werden (74). Die Oberbauchbeschwerden im Verlauf eines primären Hyperparathyreoidismus können auch durch eine Pancreatitis hervorgerufen werden. Sie soll durch stärkere Verkalkungen im Pankreasgewebe zustande kommen (75, 76, 77). (Auch bei Patientin 3 waren Zeichen einer beginnenden Pankreasverkalkung bei der Obduktion gefunden worden.) –

Zusammenfassend ist zu sagen, daß wohl kein Krankheitsbild einen größeren Reichtum an Variationen sowohl in der klinischen Symptomatologie als auch in der zeitlichen Abfolge der Erscheinungen aufweist als der primäre Hyperparathyreoidismus (17). Die 3 Fälle, über die in dieser Arbeit berichtet wurde, wurden nicht ausgewählt, es sind die während eines Jahres in dieser Klinik diagnostizierten Fälle von primärem Hyperparathyreoidismus. Bei jeder Patientin standen andere klinische Symptome im Vordergrund. Der einzige übereinstimmende Befund war die Hypercalcämie und einige durch sie hervorgerufene Symptome mit Müdigkeit, Leistungsschwäche und Obstipation. Solange noch keine Methode zur direkten Bestimmung des Parathormones bekannt ist, ist man in der Diagnostik des primären Hyperparathyreoidismus auf die charakteristischen Mineralveränderungen im Serum und Urin und die Kenntnis der vielfältigen Symptome und unterschiedlichen Verlaufsformen dieses Krankheitsbildes angewiesen.

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird über 3 kasuistische Beobachtungen von primärem Hyperparathyreoidismus berichtet.

Bei jeder dieser 3 Patientinnen wurde eine Hypercalcämie beobachtet. Der primäre Hyperparathyreoidismus verursachte außerdem:

bei Patientin 1 eine Nephrolithiasis;

bei Patientin 2 eine diffuse Entkalkung des Skeletts, eine Nierenerkrankung mit Polyurie sowie Kalkablagerungen in der Subcutis;

bei Patientin 3 eine klassische Recklinghausensche Krankheit, die Osteodystrophia fibrosa generalisata cystica.

Die reiche Symptomatologie des primären Hyperparathyreoidismus und deren unterschiedliche Akzentuierung wird anhand dieser Verlaufsformen aufgezeigt und dabei auch auf einige besondere Befunde hingewiesen, die im Zuge dieser endokrinen Störung bei diesen Patientinnen auftraten.

Literaturverzeichnis

1. FANCONI, G.: Handbuch d. Inn. Medizin (1955), Bd. 7. Die Epithelkörperchen, 924.
2. WERNLY, M.: Klinik d. Inn. Sekretion von Labhardt, A. Springer Verlag (1957). Parathyreoidea, 824.
3. FOURMAN, P.: Calciumstoffwechsel und Knochenkrankheiten (1963). Georg Thieme Verlag.
4. ASKANAZY, M. und E. RUTISHAUSER: Die Knochen der Basedow-Kranken. Beitrag zur latenten Ostitis fibrosa. Virchows Arch. pathol. Anat. 291 (1933), 653, Springer Verlag.
5. WEISSBECKER, L.: Lehrbuch d. Inn. Med. von L. Heilmeyer (1961). Krankheiten der Nebenschilddrüsen 1051. Springer Verlag (1961).
6. HOFF, F.: Lehrbuch d. patholog. Physiologie (1955). Epithelkörperchen, 602.
7. KUNZ, H. und G. SCHEUBA: Probleme des Hyperparathyreoidismus. Wien. klin. Wschr. 74 (1962), 827.
8. MANDL, F.: Therapeutischer Versuch bei einem Fall von Ostitis fibrosa generalisata mittels Exstirpation eines Epithelkörperchentumors. Zbl. Chir. 53 (1926), 260.
9. JAFFÉ, H. L., A. L. BODANSKY und M. BLAIR: Experimental fibrous osteodystrophy in hyperparathyroid dogs. J. exper. Med. 52 (1930), 669.
10. ALBRIGHT, F. und E. C. REIFENSTEIN, jr.: The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore (1948) William u. Wilkins Comp.
11. JESSERER, H.: Klinische Osteologie. Das med. Prisma 22 (1964), 22 (C. H. Boehringer Sohn).
12. ZENKER, R., R. PICHLMAYR und K. F. WEINGES: Zur Erkennung und Behandlung des Hyperparathyreoidismus u. Hyperinsulismus. Dtsch. med. Wschr. 87 (1962), 771.
13. JUNKMANN, K.: Handbuch d. physiol. Chemie Flaschenträger u. Lehnarz (1957). Das Epithelkörperchenhormon, 512.
14. HELLNER, H.: Die Indikation zur Suche nach einem Epithelkörperchentumor. Dtsch. med. Wschr. 84 (1959) 933.
15. COPP, P. H. und B. CHENNEY: Calcitonin a hormone from the parathyroid which lowers the calcium-level of the blood Nature 193 (1962), 381.
16. DAVIES, B. M. A. und A. H. GORDON: Effect of the parathyroid hormone on phosphate excretion in rat. J. Endocrinol. 9 (1953), 292.
17. UEHLINGER, E.: Die Regulation des Kalziumstoffwechsels und primärer Hyperparathyreoidismus. Münch. med. Wschr. 106 (1964), 685.
18. RASMUSSEN, H. und L. C. CRAIG: Isolation and characterisation of bovine parathyroid hormone. J. biol. Chemie 236 (1961), 759.
19. McLEAN, F. C.: Epithelkörperchen und Knochengewebe. J. Coll. d. Ges. physiol. Chemie in Mosbach (1956), 101.
20. COLLIP, J. B., L. I. PUGSLEY, H. SELYE und D. L. THOMSON: Observations concerning the mechanism of parathyroid hormone action. Brit. J. exp. Path. 15 (1934), 335.
21. UEHLINGER, E.: Pathogenese des primären und sekundären Hyperparathyreoidismus und der renalen Osteomalacie. Verhdl. deutsch. Ges. Inn. Med. 62 (1956), 368.

22. BARNICOT, N. A.: The local action of the parathyroid and other tissues on bone in intracerebral grafts. *J. Anat. (London)* **82** (1948), 233.
23. GROLLMAN, A.: The rôle of the kidney in the parathyroid control of the blood calcium as determined by studies on the nephrectomized dog. *Endocrinology* **55** (1954), 166.
24. ALBRIGHT, F. und R. ELLSWORTH: Studies on the physiology of the parathyroid glands. I. Calcium and phosphorus studies on a case of idiopathic hypoparathyroidism. *J. clin. Invest.* **7** (1929), 183.
25. DENT, C. E.: Discussion on the physiology and clinical disorders of the parathyroid glands. *Proc. roy. Soc. Med.* **46** (1953), 291.
26. STEWART, G. S. und H. F. BOWEN: Urinary phosphate excretion factor of parathyroid glands extracts, hormone or artefact? *Endocrinology* **51** (1952), 50.
27. JACOBS, E. und M. VERBANCK: The renal action of parathyroid hormone in man. *Acta med. Scand.* **145** (1953), 143.
28. VITALI, H. P. und J. HARDER: Zur Differentialdiagnose der wichtigsten generalisierten Skelettkrankheiten und röntgenologische Differentialdiagnose der generalisierten Skelettkrankheiten. *Münch. med. Wschr.* **106** (1964), 151 und 158.
29. EMMRICH, R.: Lehrbuch d. pathol. Physiol. von Goetze (1962), Gustav Fischer Verlag. Die Überfunktion der Epithelkörperchen, 674.
30. BORM, D.: Primärer Hyperparathyreoidismus und Urolithiasis. *Dtsch. med. Wschr.* **85** (1960), 1880.
31. BLACK, B. M.: Hyperparathyroidism. (1953), Springfield, Ill. Thomas.
32. GASSMANN, R. und H. G. HAAS: Akuter Hyperparathyreoidismus. *Schweiz. med. Wschr.* **90** (1960), 67.
33. WERNLY, M. und M. P. KÖNIG: Hypercalcämie und Hypercalciurie. *Schweiz. med. Wschr.* **91** (1961), 769 und 795.
34. MINDER, W. H.: Besondere Befunde bei der Parathyreotoxikose. *Schweiz. med. Wschr.* **87** (1957), 667.
35. PARADE, K.: Klinik der Gegenwart, Bd. 6 (1958). Hyper- und Hypoparathyreoidismus, 303.
36. HARRISON, A. R.: The diagnosis of primary hyperparathyroidism in cases of renal lithiasis. *Brit. J. Urol.* **32** (1960), 383.
37. KEATING, F. R.: Diagnosis of primary hyperparathyroidismus. *J. Amer. med. Ass.* **178** (1961), 547.
38. LAUBINGER, G. und MELLINGER: Über das familiäre Auftreten des Hyperparathyreoidismus. *Dtsch. med. Wschr.* **84** (1959), 264.
39. COUROISIER, B., E. BERTHOUD, G. ZAHND und A. GRANDJEAN: Données actuelles sur la physiologie et la pathologie clinique des parathyroïdes. *Helv. med. Acta Suppl.* **38** ad **26** (1959), Fasc. 5.
40. HELLSTRÖM, J.: Renal changes demonstrable radiographically functional and organic kidney lesions and their significance to the treatment and prognosis of hyperparathyroidism. *Urologica* **29** (1962), 128.
41. HÄNZE, S.: Die Wirkung von Calcium auf die Funktion des distalen Nierentubulus. *Dtsch. med. Wschr.* **37** (1959), 31.
42. HELLSTRÖM, J.: Hyperparathyreoidismus mit besonderer Berücksichtigung der begleitenden Nierenveränderungen. *Brun's Beitrags klin. Chir.* **199** (1959), 104.

43. HELLSTRÖM, J.: Primary hyperparathyroidism. Nord. Med. **61** (1959), 551.
44. ENGFELDT, B., S. GARDELLS, J. HELLSTRÖM, B. IVEMARK, J. RHODIN und J. STRANDH: Observations on the function and the structure of the kidney in experimentally produced hyperparathyroidism. Nord. Med. **61** (1959), 556.
45. JESSERER, H.: Atlas der Knochen- und Gelenkkrankheiten. (1963) Merck, 22.
46. KEATING, F. R. und E. N. COOK: Recognition of primary hyperparathyroidism. Analysis of 24 cases. J. Amer. med. Ass. **129** (1945), 994.
47. EDER, M. und F. HARTL: Zur funktionellen Morphologie der Epithelkörperchen. Beitr. pathol. Anat. **115** (1955), 470.
48. BLACK, B. M. und F. J. ZIMMER: Hyperparathyroidism with particular reference to treatment. Review of 207 proved cases. A. M. A. Arch. Surg. **72** (1956), 830.
49. BARTELHEIMER, H.: Klinik und Differentialdiagnose des Hyperparathyreoidismus, besonders der Knochenveränderungen. Verhdlg. deutsch. Ges. Inn. Med. **62** (1956), 447.
50. BABAIANTZ, L.: Les ostéoporoses. Radiol. clin. (Basel) **16**, 291.
51. HAAS, H. G.: Osteoporose und Calciumstoffwechsel. Das ärztl. Panorama (Sandoz-Zeitschrift) Febr. 1964, 2.
52. KOHN, N. N. und R. M. MYERSON: Hyperparathyroidism associated with Paget's disease. Ann. intern. Med. **54** (1961), 985.
53. NÄGELE, E.: Der primäre und der sekundäre Hyperparathyreoidismus. Dtsch. med. Wschr. **80** (1955), 1400.
54. JESSERER, H.: Osteoporose als diagnostisches Problem. Dtsch. med. Wschr. **82** (1957), 21.
55. GACA, A.: Über die Beziehungen der Phosphatasen zur Nierensteinerkrankung. Dtsch. med. Wschr. **89** (1964), 874.
56. HELLSTRÖM, J.: Über die Prognose und die patholog. anatom. Veränderungen bei primärem Hyperparathyreoidismus. Dtsch. med. Wschr. **87** (1962), 121.
57. MOLDOVER, A., E. GECHMAN, D. FRIEDMAN und J. SNAPPER: Hyperparathyroidism caused by parathyroid four adenomas in two patients with congenital renal disease. Metabolism **7** (1958), 681.
58. DENT, C. E. Some problems of hyperparathyroidism. Brit. med. J. (1962), Dec. 1, 1419; Dec. 8, 1495.
59. MUSGER, A.: Stoffwechsel- und Ablagerungskrankheiten der Haut. Lehrbuch d. Haut- u. Geschlechtskrankheiten von Bode und Korting (1962).
60. SELYE, H., M. CANTIN und P. JEAN: Verhütung der experimentellen Calcinosis cutis durch Aminoazetonitril. Arch. klin. u. exper. Dermatologie **61** (1960), 1.
61. PUTKONEN, T. und B. A. WANGEL: Renal hyperparathyroidism with metastatic calcification of the skin. Dermatologie **118** (1959), 127.
62. KORTING, G.: Mündl. Mitteilung.
63. FOURMAN, P. und P. M. LEESON: Thirst and polyuria, with a note on the effects of potassium deficiency and calcium excess. Lancet **1** (1959), 268.
64. HELLSTRÖM, J.: Renal damage in hyperparathyroidism. Nord. Med. **68** (1962), 1539.
65. BOWDLER, A. J. und A. BLOOM: Acromegaly hyperparathyroidism and diabetes mellitus. Proc. roy. Soc. Med. **54** (1961), 340.
66. UNDERDAHL, L. O., L. B. WOOLNER und B. M. BLACK: Multiple endocrine adenomas: report of 6 cases in which the parathyroids, pituitary and pancreatic islets were involved. J. clin. Endocrin, **13** (1953), 20.

67. STURM, A.: Der Stoffwechsel. Lehrbuch d. spez. pathol. Physiologie von Heilmeyer (1955), 522.
68. PFLEIDERER, TH.: Metastasierendes Melanoblastom mit Hypercalcämiesyndrom und schwerer Störung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes. Dtsch. med. Wschr. **87** (1962), 743.
69. BÖTTIGER, L. E.: Hypopotassaemia in hyperparathyroidism. Acta med. Scand. **148** (1954), 51.
70. HILLS, A. G. und J. M. BURR: Hyperparathyroidism and other hyperphosphaturias. South. Med. J. **51** (1958), 465.
71. OTTENJANN, R.: Das peptische Geschwür beim primären Hyperparathyreoidismus. Dtsch. med. Wschr. **88** (1963), 564.
72. HELLSTRÖM, J.: Hyperparathyroidism and gastroduodenal ulcer. Acta. chir. Scand. **116** (1959), 207.
73. LEWINTER, P. und H. M. SPIRO: Gastric chief cell hyperplasia induced by hypercalcaemia. Metabolism. **9** (1960), 847.
74. ROGERS, H. M., F. R. KEATING, jr., C. G. MORLOCK und N. W. BARKER: Primary hypertrophy and hyperplasia of the parathyroid glands associated with duodenal ulcer; report of additional case with special reference to metabolic, gastrointestinal and vascular manifestations. Arch. intern. Med. **79** (1947), 307.
75. COPE, O., P. J. CULVER, C. G. MIXTER, jr., und G. L. NARDIN: Pancreatitis a diagnostic clue to hyperparathyroidism. Ann. Surg. **145** (1957), 857.
76. LACHER, M. J., J. A. GOLDBERG, D. F. THOMAS und G. L. CALVY: Hyperparathyroidism and pancreatitis. New Engl. J. Med. **261** (1959), 239.
77. POTJAHN, K.: Zur Klinik der ak. Pancreatitis bei Hyperparathyreoidismus. Dtsch. med. Wschr. **89** (1964), 1259.

Lebenslauf

Am 24. Januar 1936 wurde ich, Ulla Hahn, als zweites Kind des Franz Hahn und seiner Ehefrau Anneliese geb. Endres in Idar-Oberstein geboren. Von 1942-1946 besuchte ich die Volksschule in meiner Heimatstadt, wechselte dann auf das Naturwissenschaftliche Gymnasium Göttenbachschule in Idar-Oberstein und bestand dort 1955 die Reifeprüfung.

Mein Medizinstudium begann ich 1956 an der Universität München und bestand dort 1962 das medizinische Staatsexamen.

Meine Medizinalpraktikantenzeit absolvierte ich vom 15. September 1962 bis 15. Juli 1963 an der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Mainz, vom 2. September bis 31. Oktober 1963 am Gesundheitsamt Mainz, vom 1. November 1963 bis 28. August 1964 auf der Chirurgischen Abteilung des St. Vincenz-Hospitals in Mainz und abschließend vom 1. September bis 31. Dezember 1964 auf der Geburtshilfl.-Gynäkologischen Abteilung des gleichen Krankenhauses.

Seit dem 1. März 1965 bin ich als Planassistentin auf der Chirurgischen Abteilung des St. Vincenz-Hospitals tätig.

